

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Année 1938

N°.....

**T H È S E**

POUR LE

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS**

(Mention MEDECINE)

PAR

**RAPHAEL SPIRA**

né le 1<sup>er</sup> août 1913 à Cracovie (Pologne)

---

**L'Intradermoréaction  
à l'Histamine chez les  
Hépatiques et les Ictériques**



*Le Président : M. LOEPER, Professeur.*

EDITIONS JEL  
16, Rue Ernest Cresson  
Paris (14<sup>e</sup>)  
1938



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Année 1938

N°.....

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MEDECINE)

PAR

RAPHAEL SPIRA

né le 1<sup>er</sup> août 1913 à Cracovie (Pologne)

---

## L'Intradermoréaction à l'Histamine chez les Hépatiques et les Ictériques



*Le Président : M. LOEPER, Professeur.*

EDITIONS JEL  
16, Rue Ernest Cresson  
Paris (14<sup>e</sup>)  
1938

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                         |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie . . . . .                                                      | ROUVIERE.         |
| Physiologie . . . . .                                                   | Léon BINET.       |
| Physique médicale . . . . .                                             | STROHL.           |
| Chimie médicale . . . . .                                               | OLONOVSKI.        |
| Bactériologie . . . . .                                                 | Robert DEBRE.     |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .                  | BRUMPT.           |
| Pathologie et thérapeutique générale . . . . .                          | BAUDOUIN.         |
| Pathologie médicale . . . . .                                           | ABRAMI.           |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                       | CHEVASSU.         |
| Anatomie pathologique . . . . .                                         | N.                |
| Histologie . . . . .                                                    | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                             | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique . . . . .                                                 | HARVIER.          |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                                | TANON.            |
| Médecine Légale . . . . .                                               | BALTHAZARD.       |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                    | LAIGNEL-LAVASTINE |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                          | FIESSINGER.       |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie . . . . .                      | Maurice VILLARET. |
| Clinique médicale . . . . .                                             | LOEPER.           |
| — . . . . .                                                             | CARNOT.           |
| — . . . . .                                                             | CLERC.            |
| — . . . . .                                                             | Marcel LABBE.     |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .                    | LEREBoullet.      |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                             | NOBECOURT.        |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale . . . . . | H. CLAUDE.        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .               | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                      | GUILLAIN          |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                            | LEMIERRE.         |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                         | CUNEO.            |
| — . . . . .                                                             | GOSSET.           |
| — . . . . .                                                             | GREGOIRE.         |
| — . . . . .                                                             | LENORMANT.        |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                      | TERRIEN.          |
| Clinique urologique . . . . .                                           | MARION.           |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                      | BRINDEAU          |
| — . . . . .                                                             | COUVELAIRE.       |
| — . . . . .                                                             | JEANNIN.          |
| Clinique gynécologique . . . . .                                        | MOCQUOT.          |
| Clinique chirurgicale infantile orthopédie . . . . .                    | OMBREDANNE.       |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                               | RATHERY.          |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                             | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                           | Pierre DUVAL.     |
| Clinique propédeutique . . . . .                                        | SERGEANT.         |
| Clinique de la Tuberculose . . . . .                                    | BEZANÇON.         |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte . . . . .                | MATHIEU.          |
| Clinique cardiologie . . . . .                                          | LAUBRY.           |
| Professeurs sans chaire . . . . .                                       | HOVELACQUE.       |
| — . . . . .                                                             | MULON.            |
| — . . . . .                                                             | OLIVIER.          |
| — . . . . .                                                             | VERNE.            |



## II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.  
 AMELINE. . Pathologie chirurgicale.  
 BARIETY. . Pathologie médicale.  
 BENARD (Henri). Pathologie médicale.  
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.  
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.  
 BOULIN . . Pathologie médicale.  
 BULLIARD . Histologie.  
 CATHALA. . Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.  
 COSTE . . Pathologie médicale.  
 DOGNON . . Physique.  
 FEY . . . Urologie.  
 FUNCK . . Pathologie chirurgicale.  
 GALLIARD . Parasitologie.  
 GASTINEL . Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie  
                                   chirurgicale  
 GAYET . . . Physiologie.  
 DE GENNES . Pathologie médicale.  
 GIROUD . . Histologie.  
 HAGUENAU . Pathologie médicale.  
 HALPHEN. . Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD . . Pharmacologie.  
 HUGUENIN . Anatomie pathologique.  
 JOANNON. . Hygiène.  
 LACOMME . Obstétrique.

MM.  
 LANTUEJOUL Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale  
 LELONG . . Pathologie médicale.  
 LEMAIRE. . Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF . . Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LEVY . Pharmacologie.  
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.  
 MENEGAUX . Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET . Pathologie médicale.  
 MOREAU . . Pathologie médicale.  
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN . Pathologie médicale.  
 OBERLING . Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-  
                                   cale.  
 PIEDELIEVRE Médecine légale.  
 PORTES . . Obstétrique.  
 RENARD . . Ophthalmologie.  
 RICHEL . . Physiologie.  
 SANNIE . . Chimie biologique.  
 SENEQUE. . Pathologie chirurgicale.  
 TROISIER. . Pathologie expérimentale.  
 TURPIN . . Pathologie médicale.  
 VIGNES . . Obstétrique.  
 WILMOTH . Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.  
 ALGLAVE. . Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET . Pharmacologie.  
 CAILLEY-BERT. Physiologie.  
 GUENIOT . Obstétrique.

MM.  
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.  
 LEROUX . . Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 PHILIBERT . Bactériologie.  
 VANDESCAL. Obstétrique.

#### IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.          |                   | MM.         |                        |
|--------------|-------------------|-------------|------------------------|
| ALAJOUANINE  | Clinique médicale | BASSET      | Clinique chirurgicale. |
| AUBERTIN     |                   | BROCQ       |                        |
| BRULE        |                   | CADENAT     |                        |
| CHABROL      |                   | GATELLIER   |                        |
| CHIRAY       |                   | HEITZ-BOYER |                        |
| DONZELOT     |                   | MOURE       |                        |
| DUVOIR       |                   | QUENU       |                        |
| LIAN         |                   | SCHWARTZ    |                        |
| PASTEUR-VAL- |                   | VELTER      |                        |
| LERY-RADOT   |                   |             |                        |
| SEZARY       |                   |             |                        |

MM.

|            |                        |
|------------|------------------------|
| ECALLE     | Clinique obstétricale. |
| LE LORIER  |                        |
| LEVY-SOLAL |                        |
| METZGER    |                        |

#### V. — CHARGES DE COURS

MM.

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD         | Radiologie clinique. |
| PHILIBERT, agrégé     | Microbiologie.       |
| RUPPE                 | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE            | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

A MON PERE

*Avec ma plus grande affection filiale.*

A MON ONCLE DOCTEUR LEO SPIRA

*Qui m'a été un guide précieux au  
cours de mes études médicales.*

A TOUS MES ONCLES

*Pour tout ce qu'ils ont fait pour moi,  
un faible témoignage de gratitude.*

A MES SOEURS

*Gratitude et affection.*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR  
MAURICE LOEPER

Professeur de la Clinique Médicale à Saint-Antoine,  
Membre de l'Académie de Médecine,  
Commandeur de la Légion d'Honneur,

*qui nous a inspiré le sujet de cette  
thèse et nous a fait l'honneur d'en  
accepter la présidence.*

A MES MAITRES DANS  
LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA  
FACULTE DE MEDECINE  
DE PARIS ET DE PROVINCE

## INTRODUCTION

Les récentes acquisitions médicales changent les méthodes d'investigation clinique d'une façon très sensible. L'époque quand le médecin au lit de malade ne disposait que de ses cinq sens pour se faire une opinion sur les cas qui se présentaient est déjà loin de nous. La médecine actuelle a une tendance à combiner constamment les résultats d'un simple examen clinique à ceux que donnent les recherches de laboratoire et les autres épreuves expérimentales. Les découvertes toujours plus approfondies dans le domaine de la pharmacologie expérimentale et de la biologie chimique ouvrent de nouveaux horizons à la médecine de demain. Les substances chimiques les plus diverses ainsi que de nombreuses réactions biologiques encore inconnues ou obscures hier, servent aujourd'hui à des tests utiles pour confirmer ou préciser les résultats des examens cliniques. L'acétylcholine, l'adrénaline, la tuberculine, pour ne citer que les plus importantes, ont trouvé une application fréquente dans les intradermoréactions; et tout en dernier lieu une nouvelle substance chimique, l'histamine, a été utilisée par de nombreux expérimentateurs dans des cas cliniques fort différents.

Dans ce modeste travail nous avons essayé de con-

tribuer à ces recherches en utilisant l'histamine en intradermoréaction chez les hépatiques et les ictériques. Dans la première partie, après une description sommaire de la réaction locale à l'histamine et de son mécanisme, nous passerons en revue les modalités de réponse à cette substance des hépatiques et des ictériques. Dans la deuxième partie nous décrirons nos expériences personnelles et enfin nous discuterons les résultats obtenus.

## PREMIERE PARTIE

### L'HISTAMINE ET SES PROPRIETES

L'histamine ou  $\beta$ -imidazoléthylamine appartient à l'important groupe des amines biogènes (Guggenheim), qui sont dans leur ensemble des produits de transformation intraorganique des substances azotées. On peut la considérer comme l'amine d'une autre substance qui commença, il n'y a pas longtemps, à intéresser les thérapeutes, l'histidine ou acide  $\beta$ -imidazolaminopropionique. L'histamine dérive de l'histidine par décarboxylation. C'est une poudre blanche, cristallisée, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. On la trouve dans le contenu intestinal, surtout chez les constipés où elle se forme sous influence de l'activité bactérienne, dans le poumon, le foie, dans les muscles, le sang et la peau. On peut la préparer par synthèse ou par action de certaines bactéries dans un milieu approprié sur l'histidine. On trouve également l'histamine dans l'ergot de seigle, dont elle est un des principes actifs.

*Action pharmacologique.* — L'injection sous-cutanée d'une forte dose faite chez l'homme produit en quelques minutes une chute tensionnelle très marquée avec

tachycardie, en même temps qu'apparaît de la rougeur et de la chaleur des téguments à la face surtout. Le malade accuse alors une céphalée intense, sensation de tension, vertiges, des nausées et vomissements, hypersécrétion salivaire et lacrymale dyspnée avec expectoration. Tous ces phénomènes offrent avec le choc anaphylactique une ressemblance assez nette, et certains auteurs font même intervenir l'histamine dans la pathogénie de ce choc, d'autant plus que les modifications hématologiques qui accompagnent l'injection de l'histamine ont lieu parallèlement à celles qu'on observe au cours du choc anaphylactique. L'augmentation de la sécrétion salivaire, pancréatique, biliaire et surtout gastrique, sous l'influence de l'histamine, est tellement importante et caractéristique qu'on a pu en faire un élément précieux pour l'exploration de la fonction gastrique (Carnot, Libert et Koskowski). L'histamine stimule la musculature lisse de l'utérus, de l'intestin et des bronches, et c'est à sa présence dans l'ergot de seigle qu'on attribue l'action de cette drogue sur utérus gravide. La chute de la tension artérielle par l'histamine et la tachycardie s'accompagnent d'une dilatation énorme de toutes les capillaires profonds et superficiels. Il s'y ajoute une augmentation de la perméabilité des parois vasculaires (sur laquelle nous aurons à revenir ultérieurement), ainsi qu'une vaso-constriction veineuse et au niveau du placenta et du cordon.

Les derniers travaux de M. le Professeur Lœper et de ses collaborateurs ont rendu actuelle l'histamine et ses dérivés. Ces importantes recherches mettent en évidence l'intervention de l'histamine dans une multitu-

de de phénomènes pathologiques et expliquent de cette façon la pathogénie de certains troubles jusque là demeurés obscurs. C'est ainsi que la présence de l'histamine dans le sérum et les propriétés hydropigènes de ce corps expliquerait l'apparition des oedèmes au cours de certaines hépatites ictériques et du syndrome ictéro-oedémateux. De même la formation synthétique de cette substance dans l'organisme et sa toxicité jouerait un rôle dans la pathogénie de quelques phénomènes observés au cours des intoxications intestinales et autres auto-intoxications, ainsi que dans la production des crises finales à la période critique de certaines maladies.

*Action locale de l'histamine.* — Cette action, qui nous intéresse particulièrement, a été bien étudiée par de nombreux auteurs (G. Roussy et M. Mossinger, Th. Lewis, A. Krogh, etc.). L'injection intradermique de 1/10 - 1 20 cc. d'histamine au millième («Imido-Roche») se traduit par une triple modification des téguments au point d'injection. C'est cette modification qu'on appelle « la triade réactionnelle de Lewis ». Cette réaction est constituée par :

1. Une rougeur locale, qui apparaît au point même de la piqûre, quelques secondes après celle-ci.

2. Une zone érythémateuse apparaissant à la trentième seconde autour de la piqûre, de dimensions pouvant varier entre celle d'une pièce de 1 franc à 5 francs. Cette zone érythémateuse a des limites souvent irrégulières, et ses contours se confondent avec la périphérie par une zone ayant un caractère intermédiaire entre cet érythème

proprement dit et les téguments environnants.

3. Une boule d'oedème qui se forme au point de l'injection au bout de deux à trois minutes, et est précédée le plus souvent par la formation de petites papules blanchâtres, qui quelques instants plus tard se confondent en une seule boule l'oedème de dimensions pouvant varier entre celles d'une lentille et celles d'une pièce de 1 franc.

Tel est l'aspect normal de l'intradermoréaction à l'histamine, et nous remarquons tout de suite une certaine ressemblance de celle-ci à l'urticaire. Cette réaction peut cependant varier dans les différentes conditions physiologiques, suivant le territoire de l'injection et en fonction de nombreux facteurs constitutionnels, sur lesquels nous ne voulons pas entrer en détail ici. Disons cependant dès maintenant, que la triple réponse de Lewis, due à l'injection intradermique de l'histamine, est prise seulement comme exemple, et que cette réaction est commune à un grand nombre des stimulants des vaisseaux périphériques n'ayant pour effet commun qu'un endommagement des cellules tissulaires.

Parmi ces substances, Lewis utilisa l'HCl, l'acide lactique, le bichlorure de Hg etc. En plus, Th. Lewis démontra, que dans le cas de l'histamine la réaction est directe et qu'elle est due à l'action spécifique de cette substance sur les vaisseaux périphériques, tandis que pour les autres substances utilisées pour obtenir la même réponse ou une réponse semblable, la réaction est indirecte et due à la libération d'une autre substance spécifique provenant des tissus. Ce même auteur supposa, en

se basant sur ses observations et sur toute une série d'essais, qu'en employant certains agents physiologiques, ou même mécaniques (congélation, piqûre, douche filiforme, dermatographe, etc.), la triple réponse de Lewis obtenue alors est le résultat de la formation, dans la zone de la peau irritée, d'une substance hypothétique, analogue à l'histamine. Ainsi donc, d'après Lewis, au point même du trait dermatographique il y a formation d'une substance, qui est soit l'histamine elle-même, soit un corps très proche qu'il nomma H-substance. Cette hypothèse semble être confirmée par d'autres auteurs (Jankowski), qui, après irritation locale de la peau par des agents mécaniques ou thermiques, dosèrent et mirent en évidence l'augmentation dans le sang, d'une substance ayant des réactions colorées semblables à celles de l'histamine.

### **MECANISME DE L'ACTION LOCALE DE L'HISTAMINE**

Il a été établi, au cours de différents états pathologiques, que les divers phénomènes réactionnels dus à l'injection intradermique de l'histamine (rougeur locale, érythème réflexe et oedème locale) ne sont pas parallèles; il est donc logique de penser que leur mécanisme de formation n'est pas identique.

Les expériences faites dans le but d'établir le mécanisme de cette réaction ont montré que la rougeur locale, à l'endroit de la piqûre, est due à une réaction vasculaire directe, sans intervention des nerfs périphériques, puisqu'elle persiste sur le territoire énérvé et après l'action

de la novocaïne. Dans l'apparition de l'érythème réflexe l'intervention d'un facteur nerveux joue un rôle indiscutable, parce que d'une part il n'existe pas sur un territoire anesthésié et d'autre part il subit des modifications très nettes au cours des lésions nerveuses centrales et périphériques. Ce qui a été plus difficile de constater, c'est la nature de cette réaction nerveuse qui intervient dans la production de cet érythème. L'action antagoniste de l'adrénaline semble prouver qu'il s'agit ici d'une vasodilatation active des capillaires cutanés. Les fibres nerveuses en jeu dans ce phénomène appartiennent aux catégories de la sensibilité prurigineuse ou douloureuse (Th. Lewis, A. Krogh), ou bien sont-ils d'origine végétative (G. Roussy).

Ce qui nous intéresse particulièrement dans notre travail, c'est le comportement d'un seul élément de la « triade réactionnelle de Lewis », celui de l'oedème local. Il est donc nécessaire d'expliquer son mode de formation et son mécanisme. L'examen du contenu de cet oedème local montra une similitude presque absolue d'ordre qualitative avec le sérum sanguin, exception faite pour la teneur en albumines totales, qui ne représentent que 70-80% de leur taux sanguin. Lewis supposa donc, (et la suite de ses travaux Krogh confirma) que cet oedème local est produit par exsudation du sérum à travers des capillaires périphériques, qui excités par l'histamine deviennent perméables au plasma. Pour que cet oedème se forme il faut en effet une augmentation de la perméabilité des parois des capillaires cutanés. Cette hyperperméabilité des parois des capillaires par l'action

de l'histamine, a été confirmée par plusieurs auteurs. Elle est fonction de la pression actuelle dans le domaine des capillaires en question. Ceci démontré, il ne restait plus qu'à expliquer le mécanisme intime de cette hyperperméabilité. A ce sujet, plusieurs auteurs ont émis différentes hypothèses. Krogh pensa d'abord qu'il n'y a pas d'hyperperméabilité proprement dite, mais plutôt qu'il y a production de fissures entre les cellules de l'endothélium, par lesquelles les éléments sanguins s'échappent vers l'extérieur. Cette hypothèse fut ensuite rectifiée par le même auteur. Des expériences ultérieures faites au moyen de divers colorants montrèrent que l'hyperperméabilité des capillaires est tout à fait indépendante de la dilatation actuelle des capillaires. Roussy traita notamment l'érythème par des vasoconstricteurs (adrénaline), et a observé que l'oedème local persistait malgré ça toujours.

En résumé, on voit que la production de l'oedème à l'endroit de l'injection intradermique de l'histamine, est le résultat d'un enchaînement des phénomènes très complexes. L'hyperperméabilité des capillaires cutanés provoquée par l'histamine paraît être le facteur le plus important dans l'apparition de cet oedème, toutefois son mécanisme intime nous échappe.

#### **COMPORTEMENT DU TEST LOCAL A L'HISTAMINE DANS QUELQUES TROUBLES FONCTIONNELS**

A la suite des travaux de Lewis on commença à s'intéresser de cette substance, et en pratiquant des intrader-

moréactions à l'histamine on a essayé d'explorer diverses fonctions de l'organisme pour en tirer des conclusions pouvant être très utiles dans le diagnostic ou même dans le pronostic de certaines affections. Il était logique de penser ainsi, puisqu'en dernière analyse chacun des éléments constitutifs de la « triade de Lewis » dépend d'un mécanisme pathogénique propre et témoigne du pouvoir réactionnel direct des vaisseaux, de l'état du système vaso-moteur périphérique et de la perméabilité capillaire. On s'est attaché ainsi à l'examen des variations de cette réaction au cours de certains troubles circulatoires périphériques et cardiaques. Starr s'aperçut que l'apparition de l'érythème et de l'oedème local est retardée ou n'a pas lieu du tout, au cours de certains troubles circulatoires périphériques. Par ce moyen cet auteur contrôla la susceptibilité des diabétiques à la gangrène des membres inférieurs. Il a fait une série d'injections intradermiques à l'histamine chez les diabétiques et nota chez quelques uns un retard d'apparition de l'érythème. Ces mêmes malades, examinés cinq ans plus tard, ont montré une gangrène des membres inférieurs, que l'auteur a pu prévoir.

Dicker a voulu établir un rapport entre l'étendue de l'érythème histaminique et le pronostic de certaines hypertensions. Il mesura l'étendue de cet érythème chez les individus normaux et le compara à celui des hypertendus néphrétiques et essentiels. Il est arrivé à une conclusion que l'hypertension d'origine rénale donne une intradermoréaction à l'histamine d'étendue sensiblement plus petite que celle d'origine artériosclérotique ou es-

sentielle. Il s'agit probablement chez ces malades d'une constriction des vaisseaux périphériques, qui s'oppose à la dilatation sous l'influence locale de l'histamine.

La plupart des auteurs ont interrogé par le test à l'histamine la capacité vasodilatatrice des capillaires périphériques, qui, comme nous le savons, est un élément très important et un renseignement précieux chez les cardiaques. Les autres se sont attaché à interroger par ce moyen le système nerveux périphérique, et dernièrement on a essayé d'en faire un élément de diagnostic différentiel entre certains troubles trophiques d'origine nerveuse et ceux d'origine lésionnelle.

Nous ne voulons pas nous arrêter d'avantage sur tous ces problèmes d'un grand intérêt pratique et théorique. Nous avons voulu simplement, en les mentionnant, montrer l'importance du test local à l'histamine et les différentes modalités de son application.

### **QUE PEUT-ON ATTENDRE DU TEST LOCAL A L'HISTAMINE FAIT CHEZ LES HEPATIQUES ET LES ICTERIQUES**

Nous avons vu quelques modalités de réponse à l'injection intradermique d'histamine obtenues chez les malades atteints de divers troubles. Nous voulons à présent discuter et passer en revue les possibilités d'utilisation de cette réaction à un seul groupe de malades, notamment chez les hépatiques et les ictériques.

A priori, on aurait pu imaginer que chez ces malades la réponse obtenue est sans un grand intérêt pratique, puisque d'une part les troubles circulatoires chez

les hépatiques sont banaux, et d'autre part la réaction locale à l'histamine chez eux ne pourra que confirmer ou infirmer la présence de ces troubles surajoutés à la lésion ou à un trouble fonctionnel primitif du foie. Pour cette raison nous n'attacherons pas une grande importance au comportement de l'érythème réflexe et de la rougeur locale chez ces malades. N'oublions cependant pas que la « triade réactionnelle de Lewis » traduit quelque chose de plus que l'état du fonctionnement des vaisseaux périphériques, et qu'il serait insuffisant de tirer de cette réaction seulement des conclusions concernant cet appareil.

En discutant le mécanisme de la formation de l'oedème local histaminique, nous avons dit que cet oedème dépend de l'hyperperméabilité des capillaires causée par cette drogue, et que l'examen du contenu de cet oedème montra la présence d'une infiltration analogue au sérum sanguin. Il y a donc une raison de croire que chez les hépatiques, dont le sang est habituellement chargé d'une proportion anormale de produits d'origine biliaire, cette papule histaminique contient une proportion importante de pigments biliaires. L'enrichissement de ces produits biliaires dans la papule d'oedème local est dû probablement au même mécanisme, c'est-à-dire à l'hyperperméabilité des parois des capillaires sous l'influence de l'histamine. Il serait intéressant de pouvoir montrer la présence de ces substances dans l'aire de la papule sans recourir à l'examen de laboratoire. La chose ne présente aucune difficulté, puisque le principal pigment biliaire, la bilirubine, étant un corps coloré, apparaît nettement dans la zone de la réaction à l'histamine sous forme d'un

disque jaune d'intensité variable, dont les contours coïncident avec ceux de la zone d'oedème central ou les dépassent. Ce disque jaune est habituellement entouré d'un érythème réflexe et centré d'un point rouge; ce sont là deux autres éléments, qui, avec l'oedème, complètent la « triade réactionnelle de Lewis ». C'est ainsi que plusieurs auteurs, en pratiquant cette réaction dans des buts différents, ont obtenu fortuitement, dans l'aire de la papule apparue, une coloration jaune due à la bilirubine, et par ce moyen ont trouvé chez certains malades un trouble biliaire auparavant ignoré.

Nous concevons facilement la production de ce disque jaune; le sang des hépatiques riche en bilirubine, d'une part, et les capillaires devenus hyperperméables d'autre part, sont les deux causes de son apparition. On voit donc que le test à l'histamine, pratiqué chez les hépatiques ou chez les autres malades dont le taux de bilirubine dans le sang est augmenté, ne diffère du normal que par le fait que la boule d'oedème, au lieu d'être blanche et de témoigner seulement la transsudation de la sérosité sanguine normale, est chez ces malades jaune par suite de l'augmentation appréciable de la bilirubinémie.

Nous parlons seulement de la bilirubine sans ignorer qu'au cours des diverses atteintes fonctionnelles du foie, à côté de ce pigment sanguin normal il y a formation d'autres qu'on ne trouve pas à l'état normal dans le sang. Nous passons sous silence sur ces pigments anormaux, parce que d'une part leur passage dans le sang périphérique n'est pas certain, et d'autre part l'augmentation de leur taux, étant relativement faible, ne peut en-

trer en ligne de compte.

Parfois cependant notre test histaminique, pratiqué chez les hépatiques, pourra être banal au point de vue de sa coloration, c'est-à-dire être simplement érythémateux comme chez les individus normaux, à moins qu'il ne présente en même temps quelques autres modifications (retard d'apparition ou augmentation de la superficie, p. ex.), dues à des troubles autres que ceux que nous nous sommes proposé à rechercher. La chose est possible puisqu'en clinique on comprend souvent sous le nom d'hépatisme, différents états pathologiques n'ayant pas forcément un retentissement important sur la fonction biliaire du foie et ne s'accompagnant donc pas d'augmentation de la bilirubinémie. L'insuffisance hépatique qui n'intéresserait qu'une fonction hépatique déterminée et autre que celle de la sécrétion de la bile, peut en effet exister isolément, et le diabète d'origine hépatique n'est qu'un exemple de cette dissociation. Il ne reste pas moins vrai que chez tous les malades, chez lesquels sous le nom d'hépatisme on comprend l'ensemble des troubles hépatiques retentissant sur le métabolisme normal des pigments biliaires et causant leur augmentation ou viciation, le test histaminique pratiqué montrera une teinte jaune dans l'aire de la papule.

On conçoit tout de suite que les hépatiques que nous considérons dans notre travail sont des ictériques en puissance, n'étant pas toutefois de vrais ictériques en ce sens qu'ils ne présentent pas la coloration des téguments et des muqueuses. Nous savons bien cependant que ces malades, dont la fonction biliaire est troublée, sont très

souvent capables de présenter un subictère de conjonctives, ou bien mieux encore, de faire même sous l'influence de causes peu importantes, une poussée d'ictère vrai avec le cortège de signes qui l'accompagne. Pour cette raison, il n'est pas faux de les appeler des « ictériques latents ». De même nous nous proposons de donner le nom d'« ictère local provoqué » à la papule jaune obtenue chez les hépatiques par l'action locale d'histamine.

Essayons de voir maintenant ce qu'il peut se produire quand on fait l'intradermoréaction à l'histamine chez les ictériques vrais. La coloration jaune des téguments chez les ictériques est due à une accumulation anormale à cet endroit de pigments biliaires (la bilirubine principalement) diffusés par la circulation. Nous n'entrerons pas dans les détails de différentes pathogénies des ictères, nous nous bornerons seulement à remarquer, pour le moment, que chez tous ces malades la teneur du sang en pigments biliaires est augmentée. Leur peau étant déjà jaune, on pourrait croire que chez eux la papule histaminique ne doit différer en rien des téguments environnants, sauf en ce qui concerne la coloration rouge due à l'érythème banal. Rappelons-nous cependant que le mécanisme de formation de cette papule dépend de l'hyperperméabilité des capillaires pour le sérum sanguin. C'est ainsi que la sérosité transsudée avec ses composants (dans notre cas avec la bilirubine à un taux fortement élevé) va pénétrer dans l'aire de la papule qui apparaîtra objectivement jaune et d'intensité sensiblement plus nette que dans les téguments environnants. Ceci s'explique par l'addition à la teinte ictérique de la biliru-

bine extravasée, La pathogénie de la teinte jaune de l'ictère nous apprend notamment qu'elle n'est due qu'au passage de la bilirubine et d'autres matières colorantes dans la lymphe intertissulaire et dans les téguments et muqueuses, après avoir été préalablement résorbée par les vaisseaux sanguins et lymphatiques du lobule hépatique. Dans la formation de la teinte jaune de l'ictère il y a donc seulement, pour ainsi dire un dépôt de pigments dans les téguments, sans qu'il y ait phénomène de transsudation comme dans le cas de l'«ictère local» au niveau de la papule histaminique. Cette différence explique pourquoi la teinte de la papule histaminique obtenue chez les ictériques francs est plus foncée que les téguments eux-mêmes.

Nous nous sommes occupé du test histaminique chez les hépatiques et les ictériques sans toutefois prouver que la teinte jaune de la papule qui apparaît chez eux est réellement due à la bilirubine. Klein qui, l'un des premiers, a observé cette papule, prouva expérimentalement, sans recourir à l'analyse chimique de son contenu, qu'il s'agit bien de la bilirubine. Il a produit d'abord une papule histaminique chez les individus normaux. C'était une papule blanche, banale, entourée d'un érythème et centrée d'un point rouge. Chez les mêmes individus, l'auteur pratiqua des injections intraveineuses de diverses substances colorées, et observa qu'à partir de 30 à 40 secondes après ces injections, la papule primitivement blanche commença à se colorer graduellement et que la coloration de celle-ci était analogue à celle du corps coloré injecté dans les veines. De même, Adels-

berg et Perutz, parmi d'autres expériences, pratiquèrent une injection de 2 cc. de la solution rouge de Conge à 1% dans la veine marginale du cobaye; 10 minutes plus tard, sur le dos rasé du même animal, ils firent une intradermoréaction à l'histamine. Dans ces conditions ils ont constaté l'apparition d'une papule d'abord blanche, mais qui commença bientôt à devenir rouge, la coloration occupant d'abord la périphérie et progressant vers le centre de la papule.

Nous croyons utile de mentionner ici un fait qui, quoique étranger à notre sujet, est cependant fort intéressant et souligne bien la valeur du test local à l'histamine. Klein observa un malade intoxiqué par le chlorure de calcium. Différentes recherches spectroscopiques dans le sérum et dans l'urine de ce sujet ont montré la présence d'une bande d'absorption de la méthémoglobine. Le sérum présenta une coloration caractéristique rouge brunâtre, et la bilirubine sanguine s'est montrée augmentée. Le test à l'histamine pratiqué chez ce malade donna lieu à l'apparition d'une papule d'une coloration rouge brune à la périphérie, tandis que le centre de la même papule était jaune, comme témoin d'un ictère latent. La vérification spectroscopique du contenu de la papule prouva bien que cette coloration brunâtre était due à la méthémoglobine.

Ces expériences prouvent d'une part que la coloration de la papule histaminique est due à des pigments circulant dans le sang, et d'autre part que ces pigments peuvent être aussi bien d'origine endogène (comme la bilirubine p. ex.), que d'origine exogène (rouge de Con-

go p. ex.). Indirectement, nous pouvons donc affirmer que chez les hépatiques et les ictériques le contenu de la papule jaune histaminique est représentée par la sérosité chargée des pigments sanguins, dont la bilirubine est, comme nous le savons, l'élément principal.

### INTERET PRATIQUE DU TEST LOCAL A L'HISTAMINE CHEZ LES HEPATIQUES ET LES ICTERIQUES

Les considérations faites jusqu'à présent sur le test local à l'histamine n'ont pas seulement un intérêt théorique, mais peuvent être, comme nous le verrons immédiatement, utiles dans la pratique courante.

Des examens ont été faits par de nombreux auteurs (Klein, Marengo et Massimelo, Liesch, etc.) pour vérifier la fidélité du test à l'histamine. Ces auteurs ont pratiqué ce test chez les hépatiques et les ictériques, et ceux d'entre eux qui ont présenté une coloration jaune de la papule, ont été examinés au point de vue de la bilirubinémie. Toutes ces recherches qui ont été refaites et confirmées par nous-mêmes, montrent que chaque fois que la coloration jaune apparaît dans la zone de l'oedème local, il y a en même temps une augmentation du taux de la bilirubine dans le sang. Cette constatation est très importante, et c'est de là que découle l'intérêt pratique de ce test. En disant que la réaction à l'histamine est positive, nous entendons par là que *l'apparition de la teinte jaune d'intensité variable au niveau de l'oedème local a eu lieu; la réaction positive signifie une augmentation du taux de la bilirubine dans le sang.* La bilirubinémie

normale est égale à 1-4 mgr. par litre du sérum sanguin. Dans ces conditions, si on pratique le test local à l'histamine, la réaction sera banale sans la moindre trace d'une coloration jaune. Plusieurs auteurs ont démontré qu'au cours d'une bilirubinémie qui dépasse le taux de 5-6 mgr. p. 1000 et causée par obstruction des voies biliaires ou par une lésion des cellules hépatiques, ce test est constamment positif. Ces recherches nous montrent donc que le test local à l'histamine, en plus de sa fidélité que nous même avons déjà apprécié, présente une sensibilité très nette et que l'augmentation du taux de la bilirubine de 1-2 mgr. p. 1000 au-dessus de la limite normale modifie déjà la réponse à l'histamine et conditionne l'apparition de «l'ictère local provoqué», tandis que cette augmentation n'est pas encore capable de déterminer un ictère franc des téguments et des muqueuses.

Chez les hépatiques, avant de pouvoir constater le trouble du métabolisme des pigments biliaires par des signes cliniques et du laboratoire, notre test positif le met déjà en évidence. La positivité de ce test n'implique cependant pas que l'évolution de la maladie va nécessairement conduire à un subictère ou à un ictère franc, et les malades présentant un test positif à l'histamine ne sont pas forcément voués à devenir ultérieurement jaunes ou à présenter un subictère. En effet, nous ne pouvons pas fixer les limites précises du taux de la bilirubine sanguine à partir desquelles apparaît le subictère et puis l'ictère. A un taux égal de la bilirubine ne correspond pas nécessairement le même degré d'ictère, car la coloration cutanée dépend du degré d'affinité de la peau et des mu-

queuses pour les pigments biliaries. Cette affinité est individuelle et varie d'un territoire cutané à l'autre, d'où la possibilité d'ictère régional ou limité. Ce test ne nous renseigne que sur la perturbation de la physiologie normale des pigments biliaries et, comme résultat de celle-ci sur l'augmentation de la bilirubinémie. Ce renseignement n'aurait pas pu nous être donné autrement que par un dosage de la bilirubine sanguine par les moyens du laboratoire, desquels nous dispense la commodité de ce test.

A côté des hépatiques il y a lieu de considérer les vésiculaires. C'est surtout les travaux de M. Chabrol et de ses collaborateurs, qui ont mis en évidence au cours des cholécystes chroniques de symptomatologie fruste, la présence de l'ictère latent, qui n'est point décelable par un examen clinique, mais se manifeste par l'augmentation de la bilirubinémie. L'intérêt de la recherche de l'hyperbilirubinémie chez ces cholécystiques chroniques est essentiel, à cause de l'absence de symptômes nets et des causes d'erreur résultant de cette symptomatologie fruste. La positivité du test à l'histamine, témoignant l'ictère latent, pourra nous mettre sur la voie du diagnostic.

L'intérêt de l'intradermoréaction à l'histamine se résume par l'importance que présente en clinique la mise en évidence de l'hyperbilirubinémie. La constatation de l'hyperbilirubinémie signifie presque toujours une atteinte fonctionnelle du foie, et nous ne voulons pas insister d'avantage combien souvent cette constatation prend en clinique une importance de tout premier ordre.

Chez les ictériques il ne peut plus être question de démontrer par ce test l'augmentation de la bilirubinémie, parce que la teinte jaune des téguments la met suffisamment en évidence. Si donc on se proposait de faire cette réaction chez eux dans le seul but de constater une augmentation de la bilirubinémie, notre tâche serait inutile ou du moins superflue. Nous pratiquerons néanmoins cette réaction qui, comme on le verra dans la suite pourra être là aussi d'un grand intérêt pratique.

En premier lieu ce test peut trouver une application (d'importance d'ailleurs très médiocre) pour le diagnostic différentiel entre les différentes modifications de la teinte des téguments, chez les cancéreux et les anémiques p. ex., et l'ictère proprement dit. On conçoit que l'utilité de ce test pratiqué dans ce but soit très limitée, parce que dans ces cas la question peut être tranchée par un examen général plus approfondi, ainsi que par la réaction de Gmêlin, qui sera alors négative. La pratique de l'intradermoréaction à l'histamine chez les ictériques perdrait donc pratiquement tout son intérêt, si on ne pouvait pas en tirer d'autres conclusions, qui nous paraissent bien intéressantes et que nous essaierons d'analyser maintenant.

Toutes les investigations poursuivies par les auteurs précités ont mis à jour le fait de l'apparition d'une papule jaune comme réponse au test à l'histamine, sans toutefois s'occuper du parallélisme qui semble exister entre le degré ou l'intensité de cette coloration et la teneur du sang en bilirubine. Ces auteurs ont bien fait ressortir dans leurs conclusions l'intérêt que présente le test

local à l'histamine chez les hépatiques sans ictère et la constance chez ces derniers d'une réponse positive dans le cas d'hyperbilirubinémie, mais ils ont minimisé l'importance de ce test chez les ictériques francs, parce que dans ces conditions la mise en présence de la bilirubine dans le sang n'a plus d'utilité, étant donné qu'elle est manifestement démontrée par la coloration jaune des téguments. Si le seul résultat de ce test devait être l'apparition de la papule jaune chez les ictériques, nous serions d'accord avec ces auteurs et abandonnerions alors la pratique du test, chez les ictériques. Les auteurs en question, tout en constatant que cette coloration est sensiblement plus nette au niveau de la papule que dans les téguments environnants, n'ont cependant pas pris en considération le degré de la coloration obtenue.

Nous nous proposons désormais, dans nos recherches personnelles, de nous occuper justement de l'intensité de cette coloration obtenue par ce test, non pas relativement avec le teint des téguments, mais dans ses rapports avec la bilirubinémie. Ce parallélisme entre la bilirubinémie et l'intensité de la coloration de la papule histaminique doit logiquement exister indépendamment de l'intensité de la coloration des téguments.

On pourrait nous objecter que s'il existe un rapport entre l'intensité de la coloration obtenue par le test à l'histamine et le taux de la bilirubine, ce même rapport devrait se retrouver entre l'intensité de l'ictère et de la bilirubinémie. Si cette objection était bien fondée nos recherches seraient superflues. Mais nous avons déjà assez insisté sur cette question précédemment pour qu'il nous

suffise de rappeler maintenant que les apparences de l'intensité de l'ictère des téguments ne nous renseignent point sur le taux de la bilirubine dans le sang. L'observation clinique fait distinguer les différentes nuances de la coloration jaune des téguments qui sont quasi typiques pour chaque type clinique de l'ictère. Nous avons en vue ici l'ictère jaune soufre qui apparaît au cours de l'ictère catarrhal, l'ictère vert olive qui coïncide avec le cancer de la tête du pancréas, l'ictère rouge safran concomitant de la spirochétose ictéro-hémorragique, etc., mais nous savons que ces signes, d'ailleurs pas toujours faciles à objectiver, souffrent aussi des exceptions. D'autre part il n'y a pas de doute que ces différentes nuances ne sont pas en rapport direct avec la bilirubinémie, et dépendent en plus de la susceptibilité personnelle, de nombreux autres facteurs, comme évolution de la maladie, la pigmentation normale de la peau etc.; indépendamment de ces facteurs individuels cette discordance entre la bilirubinémie et la coloration ictérique des téguments est due à un défaut de parallélisme entre le degré de la résorption des pigments biliaires et leur libération ultérieure des humeurs de l'organisme.

Le degré de la coloration de la papule histaminique dépend, au contraire, presque uniquement de la teneur du sang en bilirubine. Cette coloration est le résultat de la transsudation du sérum chargé en pigments biliaires sous l'influence de la drogue. Cette transsudation ne paraît donc pas être en rapport avec la susceptibilité personnelle du sujet injecté, ou tout au moins dans des limites ne pouvant pas rentrer en ligne de compte. La

transsudation des pigments biliaires étant pratiquement toujours la même à cause de la constance des propriétés transsudatives de l'histamine, le degré de la coloration jaune de la papule histaminique ne peut dépendre que du taux de la bilirubine dans le sang. Il en résulte que dans le cas d'une bilirubinémie plus importante le disque jauné doit être plus coloré (c'est-à-dire plus jaune) que dans le cas d'une bilirubinémie moins élevée.

Nous arrivons ici à une hypothèse d'apparence logique, et c'est elle que nous nous proposons d'étudier dans nos recherches ultérieures. Si elle est vraie, on conçoit tout de suite que la pratique de l'intradermoréaction à l'histamine chez les ictériques sera loin d'être dépourvue d'intérêt pratique, puisqu'elle nous renseignera, non seulement sur le taux de la bilirubine dépassant la normale, mais encore sur la valeur au moins approximative, de ce taux.

## DEUXIEME PARTIE

Nos travaux personnels ont pour but de mettre au point deux questions. La première de ces questions, la plus importante, concerne l'étude de la réponse des hépatiques et des ictériques au test local à l'histamine. Pour étudier cette réaction on a considéré un certain nombre de malades chez lesquels l'examen clinique fait soupçonner un trouble fonctionnel ou organique du foie avec retentissement sur la fonction biliaire, et ensuite on a vérifié les résultats obtenus par ce test au moyen du dosage de la bilirubine dans le sang au laboratoire. Le deuxième point de nos investigations, d'un intérêt secondaire à cause des moyens très simples mis en œuvre, consiste à chercher s'il y a un rapport entre la bilirubinémie et l'intensité de la coloration jaune obtenue chez les sujets dont le test s'est montré positif.

### TECHNIQUE GENERALE

Les malades classés hépatiques (ce terme englobe la totalité des troubles organiques ou fonctionnels pouvant retentir sur la fonction biligénique du foie) ou ictériques francs ont été injectés par la voie intradermique de 0,2 cc. d'«Imido Roche». Ce produit contient 1 mgr. de

chlorhydrate d'histamine pour 1 cc. La quantité injectée représente donc 0,2 mgr. de chlorhydrate d'histamine. L'injection a été pratiquée au moyen d'une aiguille fine montée sur une seringue de Barthélemy, en prenant des soins pour n'injecter que la dose de 0,2 cc., et dans le derme même. Le territoire injecté est la partie du thorax voisine du sternum ou la face antérieure de l'avant-bras. Les modifications de la zone injectée ont été observées minutieusement, aussitôt après l'injection. Ce sont surtout les modifications de la couleur au niveau de la papule apparue qui ont été prises en considération. Une fois la coloration jaune apparue on l'a laissé évoluer jusqu'à environ 15 minutes après l'injection, c'est-à-dire jusqu'au moment où le degré de la coloration a passé, dans la majorité des cas, par le maximum de l'intensité. Dans quelques cas, surtout chez les ictériques francs, nous avons pris le soin d'exercer au niveau de la papule une vitropression, dans le but de faire disparaître l'érythème de la région injectée, afin d'éviter des troubles dans la netteté de la coloration jaune pouvant rendre difficile l'objectivation de son intensité. Le jour même de l'injection une prise de sang dans la veine du pli du coude a été faite, et la quantité de la bilirubine dans le sérum dosée dans le laboratoire de la clinique. Cette technique suffisait pour étudier la réponse de ce groupe de malades à l'histamine, et de plus la fidélité de cette réponse pouvait être contrôlée par le dosage de la bilirubine.

Pour étudier le deuxième point, c'est-à-dire le parallélisme apparent entre le degré de la coloration obtenue

au niveau de la papule et la bilirubinémie nous avons adopté une technique complémentaire très simple qu'on peut décrire comme suit :

L'intensité de la coloration jaune obtenue à l'endroit injecté est comparée à une échelle de plusieurs nuances de la couleur jaune. Nous avons établi nous-même cette échelle à l'aide de couleurs artificielles. La gamme ainsi construite est analogue à celle dont se servent les artistes peintres pour choisir les couleurs et nuances désirées. Mais afin de simplifier l'examen, cette gamme de couleurs, qui contient un grand nombre de nuances inutiles pour nous, a été réduite à cinq couleurs seulement. Les composants les plus nets de cette échelle ont été ensuite choisis et placés dans l'ordre croissant de leur intensité. Les noms commerciaux des couleurs choisies importent peu, et c'est pour cette raison que nous jugeons plus logique et plus pratique de les nommer simplement par leur degré d'intensité croissante, en désignant chacun d'eux par un chiffre proportionnel à leur intensité, de sorte que, l'échelon portant p. ex. le N° 4 est plus foncé que celui qui porte le N° 3.

Chaque réaction positive dans ces conditions, a été comparée au composant de notre gamme qui lui ressemblait le plus, et aussi chaque réponse a été exprimée par le numéro correspondant. D'autre part chaque résultat ainsi obtenu a été comparé à la bilirubinémie du sujet en question.

La technique qu'on vient d'indiquer est, avouons-le très simple. Elle se résume dans une sorte de colorimétrie au lit du malade. Néanmoins elle paraît être suffi-

sante dans les grandes lignes pour le résultat cherché, car les causes d'erreur inhérentes à cette méthode peuvent être négligées ici. La pigmentation normale de la peau au niveau du territoire injecté, ne peut guère prêter à discussion, pour la raison que l'histamine modifie cette pigmentation. L'objection la plus importante qu'on peut faire à cette technique est le manque de précision dans l'évaluation objective des nuances de la coloration obtenue. Mais cette objection peut être faite à toutes les méthodes colorimétriques, et d'autre part les résultats que nous interpréterons plus tard ne peuvent être faussés, en dépit de la technique simplifiée qui a été adoptée, par suite de la généralité même de ces résultats.

Le laboratoire de la clinique de St-Antoine nous a donné les résultats du dosage de la bilirubine chez les malades que nous avons examinés. La méthode employée pour ce dosage était celle de Fouchet. C'est une méthode assez simple; elle exprime la proportion de la bilirubine dans le sang par rapport à une quantité donnée de sérum. Le taux normal de la bilirubine exprimé de cette façon est égal à une unité de bilirubine pour 40000 unités du sérum soit  $1/40000$ . L'inconvénient de la méthode de Fouchet, c'est qu'elle n'est utilisable que pour des variations du taux des pigments biliaires oscillant entre  $1/40000$  (limite normale maxima) et  $1/1500$ . Au delà de ces deux limites elle est sans application. Mais cette limitation de son emploi ne nous gêne point, étant donné que d'une part dans aucun des cas examinés par nous le taux de la bilirubine ne dépassait le taux déjà élevé de  $1/1500$ , et que d'autre part nous ne sommes pas inté-

ressé à déceler des taux inférieurs à 1/40000 (l'augmentation seule de la teneur en bilirubine étant l'objet de notre recherche).

La méthode dont il s'agit est basée sur une appréciation colorimétrique de la bilirubine traitée par le réactif de Fouchet. Ce réactif est composé de :

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Acide trichloracétique    | 5 gr.  |
| Perchlorure de fer offic. | 2 cc.  |
| Eau distillée             | 20 cc. |

3/10 cc. de ce réactif sont mis en mélange avec la même quantité de sérum sur une surface d'un petit récipient en porcelaine. La réaction s'obtient au bout de 30 minutes environ. Tout d'abord il se forme un coagulum, résultant de la précipitation des albumines par l'acide trichloracétique. Cette précipitation des albumines prévient leur fixation sur le colorant. Peu à peu par suite de l'action oxydante du perchlorure de fer sur la bilirubine il se forme une coloration bleue verdâtre, qui varie proportionnellement avec le taux de la bilirubine. En résumé la méthode de Fouchet est un dosage colorimétrique basé sur les propriétés oxydantes du perchlorure de fer, et qui exprime le taux de la bilirubine en unité par rapport à une quantité donnée de sérum.

## RESULTATS

Nos observations ont porté sur un ensemble de 17 cas, la plupart d'entre eux observés à la clinique médi-

cale de l'Hôpital St-Antoine. Comme il a été déjà dit, les malades examinés par nous étaient soit des ictériques francs d'étiologies diverses, soit des hépatiques ou des sujets offrant les apparences de l'hépatisme. Nous jugeons inutile de rapporter ici des observations complètes sur les cas en question. Nous nous bornerons simplement à grouper l'ensemble de nos cas observés dans un tableau synoptique en indiquant dans les colonnes respectives le diagnostic clinique, la réponse à l'intradermoréaction à l'histamine et l'intensité de la coloration obtenue, et enfin le résultat du dosage de la bilirubine dans le sang par les méthodes de laboratoire. La colonne intéressant le comportement de l'érythème réflexe périphérique n'a qu'un intérêt secondaire; cet érythème étudie notamment l'état des vaisseaux périphériques sans que nous y attachions une attention spéciale dans ce travail. Quant à la dernière colonne, qui indique l'état des urines des cas examinés, nous rapportons ici ces indications afin de signaler que dans quelques cas l'absence de pigments biliaires dans l'urine coïncidait avec une réponse positive à l'histamine, de même que dans quelques cas le test à l'histamine s'est montré positif même en l'absence de toute trace de coloration ictérique des téguments et muqueuses. Il est à observer que pour les deux derniers cas examinés (N<sup>os</sup> 16 et 17) le taux de la bilirubine est exprimé en mgr. par litre de sérum. Ces deux dosages ont été effectués dans un laboratoire autre que celui de la clinique médicale sus-nommée, et la méthode de dosage a été différente.

| N° | Malades            | Diagnostic clinique                  | Ictère des téguments et muqueuses | Réponse à l'intradérmomorphéaction à l'his-tamine | Intensité de la coloration | Bilirubiniémie       | Erythème périphérique ds urine | Pigments |
|----|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------|
| 1  | Mme Gen. V. 45 ans | Cirrhose cardiaque ?                 | Léger subictère des conjonctives  | +                                                 | No 3                       | 1/10000              | précoce peu intense            | +        |
| 2  | Dur G. 59 ans      | Cirrhose alcoolique                  | Léger subictère des conjonctives  | +                                                 | No 2                       | 1/20000              | tardif intense                 | 0        |
| 3  | Niv. G. 63 ans     | Cirrhose                             | Néant                             | 0+                                                | No 0-1                     | 1/30000              | précoce peu intense            | 0        |
| 4  | Bis. H. 29 ans     | Oreillons hépatomégalie              | Subictère des conjonctives        | +                                                 | No 2                       | 1/12000              | précoce peu intense            | 0        |
| 5  | Mme Bar. H. 51 ans | Cirrhose alcoolique                  | Subictère des conjonctives        | +                                                 | No 3                       | 1/12000              | tardif peu intense             | +        |
| 6  | Ley. D. 52 ans     | Cirrhose                             | Subictère des conjonctives        | +                                                 | No 4                       | 1/5000               | tardif intense                 | +        |
| 7  | Bon. G. 53 ans     | Hypertendu alcoolique, hépatomégalie | Néant                             | 0                                                 | 0                          | 1/40000 traces norm. | précoce intense                | 0        |
| 8  | Jan. T. 79 ans     | Gastrique hépatomégalie              | Néant                             | 0                                                 | 0                          | 1/40000 traces norm. | précoce intense                | 0        |
| 9  | Ron. A. 34 ans     | Ictère catarrhal                     | Généralisé intense                | +                                                 | No 5                       | 1/4000               | précoce intense                | +        |
| 10 | Dem. C. 34 ans     | Ictère catarrhal prolongé            | Généralisé intense                | +                                                 | No 3                       | 1/10000              | précoce peu intense            | +        |
| 11 | Vid. J. 24 ans     | Ictère et urticaire médicamenteux ?  | Généralisé                        | +                                                 | No 4                       | 1/7000               | précoce très intense           | +        |
| 12 | Gar. L. 45 ans     | Ictère par néo se-cond. du duoden ?  | Généralisé foncé                  | +                                                 | No 4                       | 1/5000               | précoce peu intense            | +        |
| 13 | Hes. A. 60 ans     | Ictère par néo du pancréas           | Généralisé intense                | +                                                 | No 5                       | 1/3000               | précoce intense                | +        |
| 14 | Aut. J. 59 ans     | Ictère catarrhal                     | Généralisé intense                | +                                                 | No 1                       | 1/20000              | tardif peu intense             | +        |
| 15 | Mme Men. F. 35 ans | Ictère avec colique hépatique        | Généralisé                        | +                                                 | No 3                       | 1/10000              | précoce peu intense            | +        |
| 16 | Mme Gab. M. 33 ans | Cholécystite chronique               | Néant                             | +                                                 | No 2                       | 22 mgr. o/oo         | tardif intense                 | 0        |
| 17 | Mme Rub. R. 39 ans | Cholécystite chronique               | Néant                             | +                                                 | No 1                       | 48 mgr. o/oo         | précoce intense                | 0        |

En analysant notre tableau, on remarque tout de suite que chaque fois que l'intradermoréaction à l'histamine a donné une coloration jaune au niveau d'injection, la bilirubinémie s'est montrée augmentée dans des proportions variables. Au contraire, quand la coloration jaune au niveau de l'injection n'apparaissait pas le dosage de la bilirubine dans le sang a révélé un taux normal c'est-à-dire égal à  $1/40000$  de ce pigment dans le sang.

Le cas N° 3 peut nous servir comme exemple de sensibilité du test local à l'histamine. La coloration jaune quoique très faible (et c'est pour cette raison que nous n'appelons pas cette réaction franchement positive, mais l'indiquons par le signe 0+) existait cependant au niveau de la région injectée, et cette coloration atténuée correspondait à un taux de la bilirubine très faible et égal à  $1/30000$ .

Dans les cas N°s 7 et 8 il s'agissait de deux sujets chez lesquels le diagnostic d'une atteinte des fonctions hépatiques s'imposait cliniquement. Le test à l'histamine n'a donné aucune trace d'une coloration jaune et le dosage de la bilirubine dans le sang a donné également des chiffres sensiblement normaux. On pouvait donc dans ces deux cas éliminer la présence d'une hépatite malgré l'hépatomégalie que l'examen clinique a mise en évidence.

Ces résultats sont à notre avis très intéressants, parce qu'ils prouvent bien une constante apparition d'une coloration jaune au niveau d'une injection locale à l'histamine chez les sujets présentant une hyperbilirubinée-

mie, et au contraire absence de celle-ci quand le chiffre de la bilirubine dans le sang est normal. Il importe de souligner que dans les cas N<sup>os</sup> 3, 16 et 17 les sujets étaient absolument anictériques, malgré cela le test local à l'histamine était positif et le dosage a montré une hyperbilirubinémie; ces deux épreuves ont mis ainsi parallèlement en évidence la présence d'un ictère latent. De même dans les cas N<sup>os</sup> 2 et 1 les sujets ne présentaient qu'un léger subictère des conjonctives et cependant le taux de la bilirubine était en augmentation, et le test à l'histamine était également positif.

Analysons à présent les examens que nous avons faits dans le but d'étudier la possibilité d'un parallélisme entre la bilirubinémie et l'intensité de la coloration locale au niveau de la papule histaminique. Les résultats de cet examen sont concluants et prouvent que dans la plupart des cas ce parallélisme existe réellement. Il suffit de remarquer la différence d'intensité de la coloration locale entre les cas N<sup>o</sup> 14 et N<sup>o</sup> 13 ainsi qu'entre les N<sup>os</sup> 2 et 9 (ces deux exemples étant les plus nets) pour noter que quand la bilirubinémie atteint le chiffre considérable de 1/3000 (N<sup>o</sup> 13) ou 1/4000 (N<sup>o</sup> 9), l'intensité de la coloration locale obtenue par le test à l'histamine est beaucoup plus forte que dans le cas de bilirubinémie à 1/20000 (N<sup>os</sup> 14 et 2). Cependant quand il s'agit d'une augmentation relativement faible de la bilirubinémie comme dans les cas N<sup>os</sup> 4, 5 et 15, l'intensité de la coloration locale n'est pas toujours exactement la même pour la même proportion de bilirubinémie; dans les cas N<sup>os</sup> 4 et 5 p. ex. le taux de la bilirubine est le même et malgré

cela l'intensité de la coloration locale est apparue un peu différente dans ces deux cas. Cela tient probablement à la difficulté qu'on rencontre dans l'objectivation de cette coloration locale en raison de la simplicité des moyens que nous avons adoptés dans notre technique. Il n'en reste pas moins vrai, que des modifications extrêmes de la bilirubinémie influent dans le même sens sur l'intensité de la coloration locale.

On notera bien que le cas N° 17 fait exception à cette règle; là le taux de la bilirubine atteignait le chiffre très considérable de 48 mgr. p. 1000 et l'intensité de la coloration locale est apparue très faible. Mais remarquons que dans ce cas le dosage de la bilirubine datait de la dernière crise de cholécystite, qui remontait à trois semaines au moment de notre intradermoréaction; il est donc très possible qu'au moment où nous pratiquions ce test la bilirubine était déjà bien diminuée, et que cette faible intensité de la coloration locale correspondait à une bilirubinémie seulement un peu au dessus de la normale.

Si on compare les différents degrés d'intensité de la coloration locale au niveau de la papule histaminique on a nettement l'impression que l'importance rétionnelle des pigments biliaires n'est aucunement subordonnée à la gravité de la lésion hépatique. Que ce soit un ictère catarrhal d'un pronostic bénin ou une cirrhose d'une évolution grave à courte échéance, le degré de la coloration locale ainsi que l'hyperbilirubinémie n'est d'aucun secours pour l'établissement du pronostic. Il n'est pas de même pour la positivité ou la négativité du

test local à l'histamine, parce que, comme nous le savons, la réponse positive signifie une atteinte fonctionnelle du foie, si minime soit-elle, et cette précision a très souvent en clinique une importance de premier ordre.

## CONCLUSIONS

1. L'injection intradermique d'une très faible quantité d'histamine pratiquée chez les hépatiques provoque en 10-15 minutes l'apparition d'une coloration jaune d'intensité variable au niveau de la boule d'oedème causée par cette injection.

a) Cette coloration est due à la bilirubine, dont le taux sanguin chez les hépatiques est augmenté attestant ainsi, un trouble du fonctionnement de la cellule hépatique.

b) L'apparition de la coloration jaune sur la région injectée a lieu même en l'absence de la coloration ictérique franche de la peau et des muqueuses, et elle est fonction de l'hyperbilirubinémie.

2. La coloration jaune apparaît également chez les ictériques francs, mais son intensité diffère d'avec le teint de l'ictère des téguments environnants.

3. L'intensité de la coloration jaune obtenue par l'injection intradermique de l'histamine est en rapport avec le taux de la bilirubine dans le sang; elle est plus foncée quand la bilirubinémie est plus importante. Une technique appropriée permet une évaluation approximative de ce taux.

4. Le test local à l'histamine présente un moyen très commode et approximativement suffisant de déceler au lit du malade un trouble de la fonction biliaire du foie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

G. ROUSSY :

Vu :  
*Le Président de la Thèse,*

M. LOEPER

Vu :  
*Le Doyen,*

M. TIFFENEAU

## BIBLIOGRAPHIE

- D. Adelsberg et A. Perutz* : Untersuchungen ueber die Anreicherung von im Blute kreisenden Farbstoffen in Hautquaddeln. Ein Beitrag zur Frage der ikterischen Hautschrift. Klinische Wochenschrift, 11, 942, 1932.
- G. Barabro-Forleo* : Il ponfo giallo da istamina negli statti itterici. Valore semeiologico e meccanismo di formazione. Policlinico, 40, 247, 1933.
- H. S. Brodribb et E. R. Cullinan* : A simple test for latent jaundice. Lancet, 230, 1237, 1936.
- E. Chabrol et A. Busson* : L'ictère latent des cholécystites chroniques. La Presse Médicale, 42, 228, 1934.
- E. Dicker* : Réactions locales des capillaires à l'histamine et acétylcholine au cours de diverses variétés d'hypertension. La Presse Médicale, 44, 1454, 1936.
- M. Duque* : Lithiase biliar e ictericia latente. Jornal dos clinicos, 13, 355, 1932.
- H. Ekenstam* : Intradermal histamin injection in diagnosis of latent jaundice. Hygiea, 94, 426, 1932.
- G. Fenges* : Ueber die Wirkungen des Histamins. Wiener Archiv fuer innere Medizin, 20, 310, 1930.
- G. Ferrari* : Su alcune applicazioni cliniche della reazioni ponfoide da istamina. Soc. med. chir. di Pavia. Seduta del 24, 11, 1933.

- W. *Feuereisen et O. Klein* : Ueber den Nachweis der Methaemoglobinaemie durch intradermale Histamininjection. *Klin. Wochenschrift*, 11, 1952, 1932.
- N. *Fiessinger et G. Boudin* : Les ictères partiels. *Bull. et Mem. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 52, 1259, 1936.
- A. *Guarino* : Sul compartamento della intradermoreazione istaminica in variate affezioni morbose. *Giornale Medico dell'Alto Adige*, 6, 721, 1934.
- J. *Jankowski* : La libération de l'histamine dans la peau de l'homme. *C. R. et Mem. Soc. de Biologie*, 111, 318, 1932.
- K. *Jegoroff* : Ueber Nachweis von Bilirubin in der Haut Ikterischer. *Mediz. Wochenschrift*, 57, 539, 1931.
- O. *Klein* : Ueber den Nachweis von latentem Ikterus durch intradermale Histamininjection. *Klinische Wochenschrift*, 10, 2032, 1931.
- O. *Klein* : Ueber die Anreicherung von Bilirubin und injectierter Farbstoffe im Bereiche der durch intradermale Histamininjection erzeugten Hautquaddeln. *Medizinische Klinik*, 27, 613, 1931.
- A. *Krogh* : The anatomy and physiology of capillaries. Yale University Press, New-Haven, 1929.
- Th. *Lewis* : Blood vessels of human skin and their responses. Shaw, London, 1927.
- E. *Liesch* : Il ponfo giallo da histamina negli statti itterici manifesti o latenti, et sua relazioni con le varie forme di bilirubina. *Rivista di clinica medica*, 36, 667, 1935.

- M. Loeper et A. Mougeot : L'action hydropigène de quelques imidazols. C. R. Soc. de Biologie, 118, 510, 1933.
- M. Loeper, A. Mougeot et J. Parrod : L'action toxique de quelques imidazols. C. R. Soc. de Biologie, 118, 405, 1933.
- M. Loeper, A. Mougeot et R. Aubertot : Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. C. R. Soc. de biologie, 116, 33, 1934.
- M. Loeper, P. Perreau et L. Roy : L'intradermoréaction à l'histidine. C. R. Soc. de Biologie, 121, 1621, 1936.
- M. Loeper, M. Perrault et E. Bioy : La crise d'imidazols à la période critique de certaines maladies. La Presse Médicale, 42, 1973, 1934.
- M. Loeper et F. Sigier : Les oedèmes des hépatiques. Paris Médical, 101, 345, 1936.
- M. Loeper, A. Roy et P. Perreau : L'oedème des hépatites ictériques graves. Bull. et Mem. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 52, 1173, 1936.
- G. Marengo et F. Massimello : Reazioni cutanea utilizzabili per la diagnosi degli itterici; La reazione di Klein all'istamina. Archivio per scienze medico, 60, 701, 1935.
- G. Roussy et M. Mossinger : La réaction cutanée locale à l'histamine, ses modifications physiologiques et pathologiques, son mécanisme. La Presse Médicale, 41, 665, 1933.
- H. M. Rozendaal, M. W. Comfort et A. M. Small : Slight and latent jaundice. Journal of the American medical association, 104, 374, 1935.

- I. Starr* : The value of the cutaneous histamin reaction in the prognosis of pedal lesions in diabets mellitus. Americ. Journal of medical sciences, 188,548, 1934.
- R. M. Tecon* : Le dosage de la bilirubine sanguine et sa signification clinique. Revue médicale de la Suisse romande, 56,193,1936.
- R. Zirik et J. Seide* : Histaminquaddel und Methylenblauprobe zum Nachweis des latenten Ikterus, Zeitschrift fuer klinische Medizin, 122,52,1932.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                                 | Pages |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                                          | 7     |
| PREMIERE PARTIE                                                                                                 |       |
| L'histamine et ses propriétés . . . . .                                                                         | 9     |
| Mécanisme de l'action locale de l'histamine                                                                     | 13    |
| Comportement du test local à l'histamine<br>dans quelques troubles fonctionnels .                               | 15    |
| Que peut-on attendre du test local à l'hista-<br>mine fait chez les hépatiques et les<br>ictériques ? . . . . . | 17    |
| Intérêt pratique du test local à l'histamine<br>chez les hépatiques et les ictériques .                         | 24    |
| DEUXIEME PARTIE                                                                                                 |       |
| Technique générale . . . . .                                                                                    | 31    |
| Résultats . . . . .                                                                                             | 35    |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                                                           | 42    |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                                         | 43    |





